

衛生福利部疾病管制署-民國 109 年委託科技研究計畫

臺灣國民免疫力調查研究

Serosurvey of vaccine preventable diseases in Taiwan

年度研究報告

Annual research report

執行機構：國立臺灣大學

計畫主持人：倪衍玄

研究人員：張美惠、李建德、張凱琪

執行期間：108 年 01 月 01 日至 110 年 06 月 30 日

研究經費：新臺幣 565 萬元整

※ 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 ※

※ 如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意 ※

目錄

摘要

中文摘要	第 (3) 頁
英文摘要	第 (4) 頁

本文

前言	第 (5) 頁
材料與方法	第 (8) 頁
結果.....	第 (10) 頁
討論	第 (19) 頁
結論與建議	第 (21) 頁
計畫重要研究成果及具體建議	第 (21) 頁
參考文獻	第 (22) 頁
圖、表.....	第 (25) 頁

附錄：本期發表論文目錄、調查問卷.....	第 (31) 頁
-----------------------	----------

中文摘要

本計畫之目的在於瞭解我國兒童，青少年與成人疫苗可預防疾病血清抗體流行病學之狀況。A 型肝炎疫苗自 2018 年 1 月 1 日起，全面給予 2017 年 1 月 1 日以後出生的嬰幼兒接種 A 型肝炎疫苗。目前本計畫，已發現 2 歲以下族群，Anti-HAV 陽性率升高，預期未來台灣也將獲得 A 型肝炎疫苗的保護力。

我國實施多年的全面 B 型肝炎預防注射之政策下，一般兒童、青少年、以及成人的 B 型肝炎血清流行病學概況亦須持續追蹤。B 型肝炎疫苗全面施打，有效保護國人免於 B 型肝炎感染風險。但疫苗接種世代仍有零星案例出現，這些個案皆為母子垂直感染所致，未來若要根除 B 型肝炎感染，除繼續推廣疫苗廣泛施打以外，也須仰賴高風險帶原母親在懷孕孕程使用抗病毒藥物，以期降低傳染風險。

此外，C 型肝炎目前仍無疫苗可供預防，過去僅有成人族群感染的盛行率資料，欠缺年輕族群的相關資訊。由於近年來發展出可治癒 C 型肝炎的口服抗病毒用藥，C 型肝炎在台灣盛行率調查不但提供研究者重要公衛資訊，並且也為感染者提供可能的治癒機會。

由台灣地區 A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎血清抗體流行病學的狀況的了解，可以探討防疫死角是否存在，發掘未來全面施打 A 型肝炎與 B 型肝炎疫苗之後可能面臨的新問題，並且了解 C 型肝炎在台灣感染比率的概況。依據上述研究的結果，得以重新檢視檢討我國 A 型肝炎和 B 型肝炎疫苗接種的政策、與 C 型肝炎預防感染的策略。同時藉由檢測疫苗可預防疾病之年齡別血清盛行率，階段性評估不同疫苗之政策執行成效，並找出抗體衰退世代評估其罹病風險與疫苗政策調整之必要性。

全國收案人數：北部總收案數為 2132 人、中部總收案數 1345 人、南部總收案數 875 人、東部總收案數 365 人，已全部完成送檢分析。

關鍵詞：A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎

Abstract

The aim of this project is to investigate the epidemiological of serum antibodies in children, adolescents and adults to prevent diseases. The comprehensive application of hepatitis A vaccination program was applied to all infants aged 1 year since January, 2018. From the study, we found the anti-HAV seropositivity below 2 years has increased. This indicated that the young generation gradually gain the protection from HAV vaccination.

Under the policy of comprehensive hepatitis B vaccination for many years in Taiwan, the seroepidemiological profile of hepatitis B in children, adolescents and adults was continuously tracked which included HBsAg, Anti-HBc, and Anti-HBs. In the present study, universal HBV vaccination in infancy is an effective strategy for long-term protection against HBV infection. However, a few cases of vaccine failures were still found and they were likely to be attributed to mother-to-infant HBV transmission. Mother-to-infant transmission is still a critical issue under the current immunization strategy. Antiviral therapy before delivery in highly viremic mothers and active plus passive immunization in infants born to HBsAg-carrier mothers help minimize or eliminate perinatal transmission.

There is no vaccine available for prevention of hepatitis C in recent. In the past, there was lack of studies in teenager groups but only the prevalence of adult infections was available. Due to the development of oral antiviral drugs that can cure hepatitis C in recent years, the prevalence of hepatitis C in Taiwan not only provides important public health information for researchers, but also give a possible cure opportunity for infected people.

According to the investigation of the serum antibody epidemiology of hepatitis A, hepatitis B, and hepatitis C in Taiwan, we can explore the vulnerable in quarantine and new challenges after the comprehensive application of hepatitis A and hepatitis B vaccine in the future. And also understood an overview of the infection rate of hepatitis C in Taiwan. According to the result of studies, it should be reviewing the policy of hepatitis A and hepatitis B vaccination and the strategy of preventing hepatitis C infection. Meanwhile, testing the vaccine to prevent the prevalence of age-specific serotypes of the disease and staging the evaluation of the effectiveness of the implementation of different vaccines. To identify the decline of antibodies in cohort which to assess morbidity risk and vaccination policy adjustment in necessary.

There has been accumulated 4,717 serum samples, 2,132 in northern Taiwan, 1,345 in central Taiwan, 875 in southern Taiwan , and 365 eastern Taiwan, respectively. All samples have been analyzed completely. Our team will afford to encourage people to participate in this program therefore

acknowledge whether there are regional differences or not.

Keyword : *Anti-HAV, Anti-HBs, Anti-HCV, Gender analysis*

前言

A 型肝炎與 B 型肝炎病毒感染是臺灣地區重要疾病，一般人口中 15%~20% 是 B 型肝炎帶原者(1)。但自 1984 年實施全民 B 型預防注射計劃之後，使 B 型肝炎帶原率由 15-20%，降至 1% 以下(2)。不但如此，連帶使 B 型肝炎相關的兒童肝癌之盛行率也一起下降(3)。臺灣這項領先世界的防疫計劃不但證明疫苗可以預防 B 型肝炎傳染，更首先證明透過疫苗的成功，可以減少癌症的發生。

A 型肝炎方面，三十年前的台灣幾乎百分之九十的人口均曾接觸 A 型肝炎病毒，1980 年以前的研究顯示 90% 的成人均曾感染過 A 型肝炎。而且其感染大部分發生在兒童期。經過幾次的調查結果發現，1999 年，再度於台北市調查 A 型肝炎的流行狀況，二十五歲以下的年輕人百分之九十五未曾接觸過此病毒，表示目前 A 型肝炎在台灣甚少見其蹤跡(21-25)。公共衛生的長足進步以及社會經濟的發達，大大改變了 A 型肝炎在台灣地區盛行的面貌，發生的比例大大減少。

C 型肝炎方面，在台灣一般成人 C 型肝炎抗體的陽性率估計為 1.8-5.55% (10-12)，估計在兒童、青少年感染盛行率較成人族群為低，但非常欠缺此部分的資料。此外，C 型肝炎在過去的調查顯示有區域差異，我們需要探討此現象是否仍存在。在現行已有治癒 C 型肝炎的口服用藥之下，大規模篩檢亦可能提供感染患者接受治癒根除的機會。

為了確保這些公共衛生的成果，防止這些低盛行率的疾病再度出現 (re-emergence)，除了在嬰幼兒繼續維持高疫苗接種率外，也必須以現有的傳染病通報系統，監測疫苗可預防疾病在各年齡層的發生率，並在發現病例或群突發時，積極介入調查。另一方面，我們也必須進行全國性的血清免疫力監測。隨著年紀增長，疫苗誘發的保護抗體效價亦隨之下降，當保護抗體漸漸消失時，若暴露在這些疾病盛行的區域，疾病發生的危險性就相對增高。

血清抗體盛行率調查是瞭解疫苗可預防疾病族群免疫力之重要科學依據。唯血清流病調查之檢體取得不易，且執行費力，缺乏幼兒、青少年、成人與年長者之完整調查研究。透過本研究，期建立 1 至 59 歲年齡層之重要疫苗可預防疾病抗體盛行率資料，據以作為未來幼兒與成人接種建議之參考依據，及時訂定適合國人的預防接種政策建議。

材料與方法

1. 研究對象

主要納入條件：1-59 歲健康無不適症狀之民眾

主要排除條件：

- I. 年齡不在 1-59 歲範圍之民眾，且無法配合簽署同意書及抽血者，則排除收案。
- II. 三個月內接受輸血者，排除收案。
- III. 目前正在接受任何治療者，排除收案。

2. 實施方法

I. 進行多中心收案合作。

- i. 依上述納入條件對象進行血清抗原抗體盛行率調查。我們計畫將台灣地區分為北部、中部、南部和東部等地區，與此四個地區的醫學中心合作。
- ii. 利用行政區的劃分與每一個年齡層的人口學資料，對一般大眾作分層採樣，預計採集大約 4200 位受試者之血清檢體。若依總人口數區分北、中、南、東區所占之人口比率約為 45%、25%、25%、5%；據此，抽樣樣本數之估算方法應用在每一地區皆為相同。因此，總抽樣人數北部約 2160 人，中部約 850 人，南部約 850 人，東部約 340 人進行分配。涵蓋的年齡層由一至五十九歲的人。計畫檢測的項目為 A 型肝炎抗體 (Anti-HAV)、B 型肝炎表面抗原(HBsAg)、B 型肝炎表面抗體(Anti-HBs)、B 型肝炎核心抗體(Anti-HBc)、C 型肝炎抗體(Anti-HCV)。
- iii. 針對各年齡層群組受試者將規劃至以下場合進行收案：

年齡層	收案場合
1~6 歲	醫療院所、幼稚園或托嬰中心
6-12 歲	醫療院所、小學
12-15 歲	醫療院所、國中
15-22 歲	醫療院所、高中、大專院校
22-59 歲	醫療院所、公司行號、社區衛生單位

表一 各年齡層之收案場所

II. 收案單位：分為校園、社區、公司、警消單位

校園收案：

- i. 與四區之抽樣學校相關人員聯繫，經校方同意後，計畫主持人或研究人員先行到校拜訪，再請衛生福利部疾病管制局協調地方衛生、戶政單位或教育單位轉發公文至校。
- ii. 與校護協調收案各項細節；先以家長說明暨意願調查表調查參與意願人數，再發放同意書請學生帶回給家長填寫健康調查問卷及簽署同意書。
- iii. 依約定時間，安排團隊專業人員到校抽血。

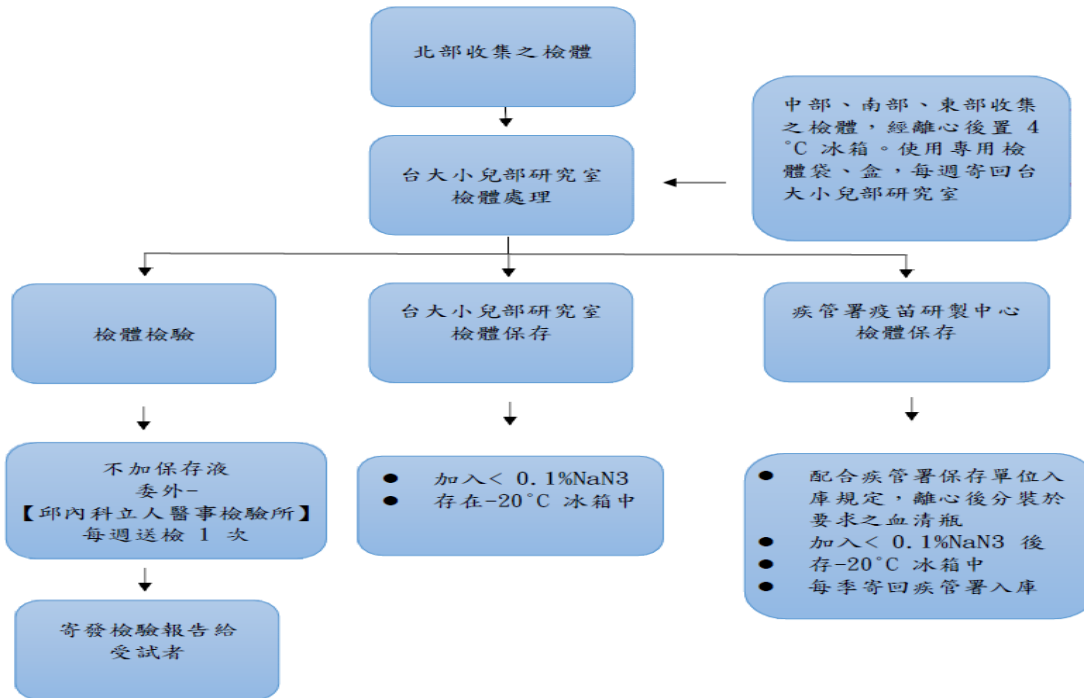
社區、公司、警消單位：

- i. 與鄰里、警消單位及公司合作，計畫主持人或研究人員先行到各單位拜訪，並依受試單位需求，予發計畫公文給受試單位。
- ii. 與承辦人員接洽相關細節，依約定時間安排團隊人員到鄰里或警消單位或公司抽血，抽血時亦紀錄疫苗史並解釋同意書。

III. 收案流程與檢體處理程序

- i. 已於倫理委員會審查時，將在同意書中請受試者勾選是否同意本研究團隊取得 ID 並使用於疾管署預防接種資料查詢系統取得預防接種資料。本研究室及各區研究團隊將依法把受試者個人基本資料視為機密來處理，當取得受試者同意後，研究人員將以一組 6 碼數字代碼取代受試者的身分，此代碼不會顯示姓名、國民身分證統一編號、住址等可識別資料。該等個資欄位僅於串接預種資料等必須使用。
- ii. 每位受試者抽血 7-10 cc，供所有上述病原之抗體檢測，這些抗體都使用 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 方法檢測。抽得血液經離心收集血清之後，由本實驗室進行分裝保存，為確保各區樣本品質，本計畫血清檢體將依下圖進行處理：

臺灣國民免疫力調查研究-檢體處理程序



- iii. 本研究室將寄發 A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎書面檢驗報告給受試者，檢驗報告異常者，將由團隊醫師電話訪視受試者並說明是否需醫療行為之建議。
- iv. 剩餘檢體將於同意書取得受試者同意後，除本研究室保存外，將送血清剩餘檢體至少 2 ml (1 至 4 歲幼兒至少 1 ml) 及研究所蒐集資訊回疾管署，提供後續進行國民免疫力相關研究及防疫需求使用。

結果

1. 與各醫院協調取得研究對象之資料

本團隊已完成 4 家合作醫院(臺大醫院、成大醫院、花蓮慈濟醫院、彰化基督教醫院)人體試驗委員會,現總收案人數 4717 名,北區 2132 名(98.7%)、中區 1345 名(158.2%)、南區 875 名(102.9)和東區 365 名(107.4%)。

分區	本計畫預計收案人數	已收案人數	收案完成率
北區	2160	2132	98.7%
中區	850	1345	158.2%
南區	850	875	102.9%
東區	340	365	107.4%
總計	4200	4717	112.3%

表二 各合作醫院收案完成率

2. 收案概況

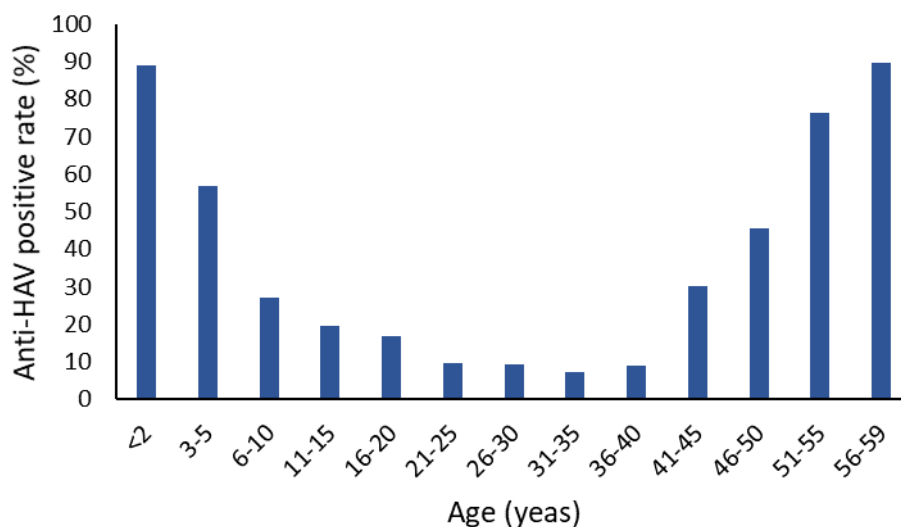
各年齡層組距	應收人數	實收人數	完成率
1-4 歲	350	243	69.4%
5-9 歲	350	584	166.9%
10-14 歲	350	579	165.4%
15-19 歲	350	462	132.0%
20-24 歲	350	342	97.1%
25-29 歲	350	363	103.7%
30-34 歲	350	385	110.0%
35-39 歲	350	419	119.7%
40-44 歲	350	395	112.9%
45-49 歲	350	357	102.0%
50-54 歲	350	311	88.9%
55-59 歲	350	277	79.1%

表三 各年齡層收案狀況

3. 檢驗結果分析

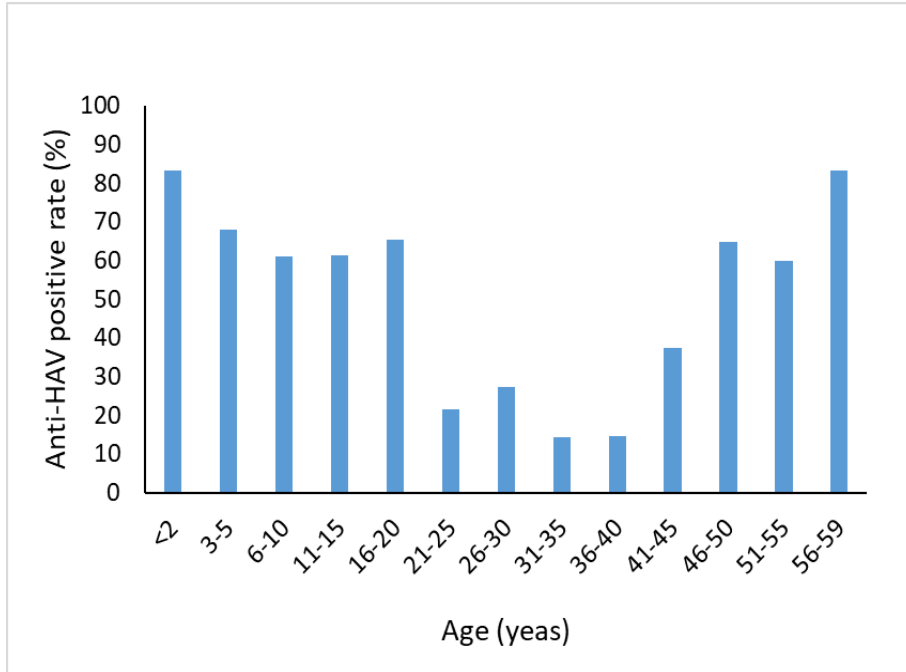
A 型肝炎：

在台灣，Anti-HAV 盛行率約為 29.5% (4717 人中有 1391 人)。根據分布曲線，我們發現年齡特定的 Anti-HAV 盛行率(age- specific prevalence)呈現 U 形曲線。盛行率最低點為 31 至 35 歲之間的族群，盛行率最高為 <2 歲的幼兒與 56-59 歲的族群，分別為 89% 和 89.5% (圖一)。51-59 歲受試者 anti-HAV 陽性率的逐漸增加，趨勢可能歸因於自然感染；而 2 歲以下受試者的 anti-HAV 盛行率高可能是由於接受的 A 型肝炎疫苗注射。

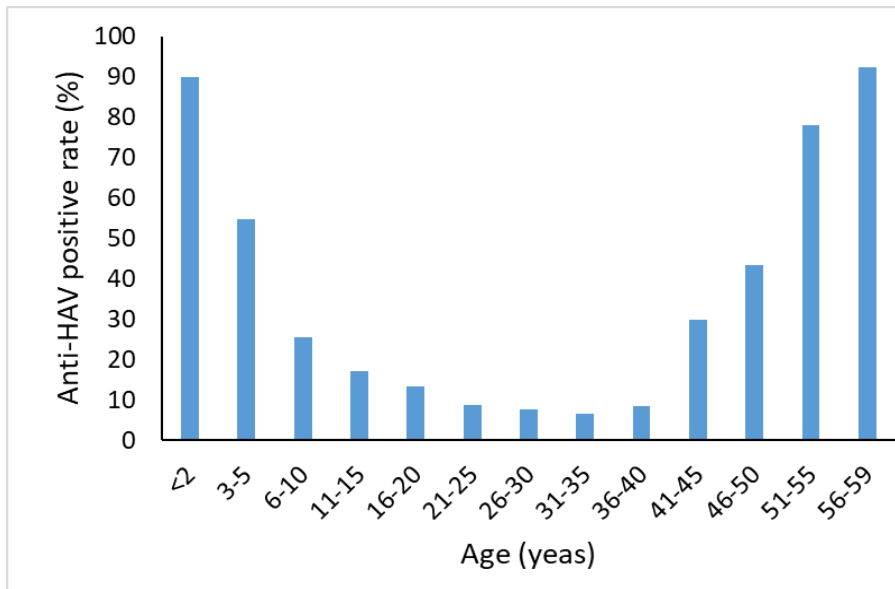


圖一 台灣 Anti-HAV 盛行率

台灣東部與非東部地區 (含台灣西部地區之北、中、南部)山區分布樣貌不同，考量到東部山區偏遠地區因環境衛生可能較不理想，而導致 A 型肝炎的盛行率或許有所差異。因此，我們個別分析、並比較台灣東部地區和非東部地區(含北、中、南部)之招募族群，其 Anti-HAV 盛行率。我們發現台灣東部地區和非東部地區的 Anti-HAV 陽性率分佈模式不同。除了 <2 歲和 56 歲-59 歲的族群其 Anti-HAV 盛行率較高以外，台灣東部地區 3-5 歲、6-10 歲、11-15 歲和 16-20 歲的 Anti-HAV 盛行率也相對於非東部地區的相同年齡族別較高(圖二)。非東部地區的 Anti-HAV 盛行率分布曲線則近似於全台灣之分布曲線(圖一，與圖三)。



圖二 台灣東部地區 Anti-HAV 盛行率



圖三 台灣非東部地區(含北、中、南部) Anti-HAV 盛行率

根據台灣過往的公共政策，為阻遏山地鄉 A 型肝炎之聚集感染與流行，衛生署自民國 84 年起，陸續針對涉及 30 個山地鄉及 9 個鄰近山地鄉的平地地區(分佈地區以台灣東部地區為主要)等高風險地區之學幼童實施 A 型肝炎疫苗接種。後又於民國 107 年 1 月起，提供 106 年 1 月 1

日(含)以後出生，在年滿 12 個月以上之幼兒給予常規接種 A 型肝炎疫苗。為了解在此公共政策推廣下，Anti-HAV 盛行率是否有所不同，我們分別針對於民國 84 年以前出生、民國 84 年到 105 年間出生、與民國 106 年 1 月 1 日以後出生的個體進行此族群分析(subgroup analysis)。

在我們研究發現，與居住在台灣非東部地區的受試者相比，居住在台灣東部的受試者的其 Anti-HAV 盛行率明顯較高，為 47.9%(365 人中的 175 人)比上 27.9% (4356 人的 1216 人)，P 值 <0.0001。在 1995 年之前出生的受試者中，居住在台灣東部的族群，其 Anti-HAV 盛行率也明顯高於非台灣東部的族群，為 39.6% (212 人中的 84 人)比上 31.3% (2307 人的 723 人)，P 值 0.013。對於 1995 年至 2015 年間出生的受試者，當時主要於台灣東部地區實施 A 型肝炎疫苗接種時，台灣東部地區和非東部地區的 Anti-HAV 盛行率，兩者之間的差異變得更大(60.0% 比上 19.3%；東部較高，P 值<0.0001)。此一現象，在 2016 年以後出生族群，兩地區的盛行率差異消失；在全台灣出生之幼兒皆普遍接種 A 型肝炎疫苗的覆蓋下，台灣東部地區和非東部地區的 Anti-HAV 盛行率皆約為 84%，兩者沒有差異 (表四)。

	Anti-HAV positive n (%)	Anti-HAV negative n (%)	P value
Residence			
Eastern	175 (47.9)	190 (52.1)	<.0001
Non- Eastern	1216 (27.9)	3136 (72.1)	
North	556	1576	
Middle	431	914	
South	229	646	
Birth date (year)			
Before 1995 , n=2519			
Living in Eastern area	84 (39.6)	128 (60.4)	0.013
Living in non- Eastern area	723 (31.3)	1584 (68.7)	
1995 - 2016 n=2083			
Living in Eastern area	81 (57.4)	60 (42.6)	<.0001
Living in Non- Eastern area	399 (20.5)	1543 (79.5)	
2017- n=115			
Living in Eastern area	10 (83.3)	2 (16.7)	0.32
Living in Non- Eastern area	94 (91.3)	9 (8.7)	

表四 依照出生年份與居住地 Anti-HAV 盛行率之比較

B 型肝炎：

1. 全國收案

➤ B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 陽性率

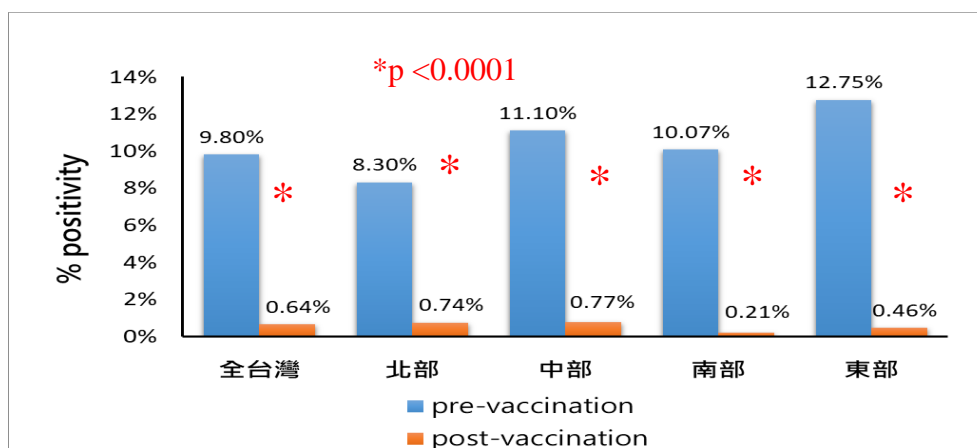
本次收案全國共 4717 人，計北區 2132 人，中區 1345 人，南區 875 人，東區 365 人。台灣於 1984-1986 開始，逐步全面實施新生兒接種 B 型肝炎疫苗，因此本次資料，將收案年齡未滿 35 歲視為疫苗接種世代、35 歲以上為無疫苗接種世代，進一步分析。全台灣未滿 35 歲共收案 2958 人，HBsAg (+) 者有 19 人，盛行率為 0.64%；而全台灣 35 歲以上者共收案 1759 人，HBsAg (+) 者有 172 人，盛行率為 9.8%，兩組的 HBsAg 陽性率有明顯差異(P 值<0.0001)。

進一步分析，在北部地區 2132 人中，HBsAg (+) 有 75 人，整體 B 型肝炎感染的盛行率為 3.52%。其中，未滿 35 歲共收案 1349 人，HBsAg (+) 者有 10 人；35 歲以上者共收案 783 人，HBsAg (+) 者有 65 人，北部地區這兩組的 HBsAg 陽性率也有明顯差異(0.74% vs. 8.3%, P<0.0001)。

在中部地區 1345 人中，HBsAg (+) 有 55 人，整體 B 型肝炎感染的盛行率為 4.08%。其中，未滿 35 歲共收案 915 人，HBsAg (+) 者有 7 人；35 歲以上者共收案 430 人，HBsAg (+) 者有 48 人，北部地區這兩組的 HBsAg 陽性率也有明顯差異(0.77% vs. 11.1%, P<0.0001)。

在南部地區 875 人中，HBsAg (+) 有 41 人，整體 B 型肝炎感染的盛行率為 4.69%。其中，未滿 35 歲共收案 478 人，HBsAg (+) 者有 1 人；35 歲以上者共收案 397 人，HBsAg (+) 者有 40 人，北部地區這兩組的 HBsAg 陽性率也有明顯差異(0.21% vs. 10.07%, P<0.0001)。

在東部地區 365 人中，HBsAg (+) 有 20 人，整體 B 型肝炎感染的盛行率為 5.48%。其中，未滿 35 歲共收案 216 人，HBsAg (+) 者有 1 人；35 歲以上者共收案 149 人，HBsAg (+) 者有 19 人，北部地區這兩組的 HBsAg 陽性率也有明顯差異(0.46% vs. 12.75%, P<0.0001)(圖四)。



圖四 B 型肝炎疫苗政策實施前後，表面抗原陽性率比較

由全台灣與北、中、南、東四分區的資料分析顯示，自 1986 年開始全面施打 B 型肝炎疫苗，的確讓國人 B 型肝炎感染的盛行率顯著下降。

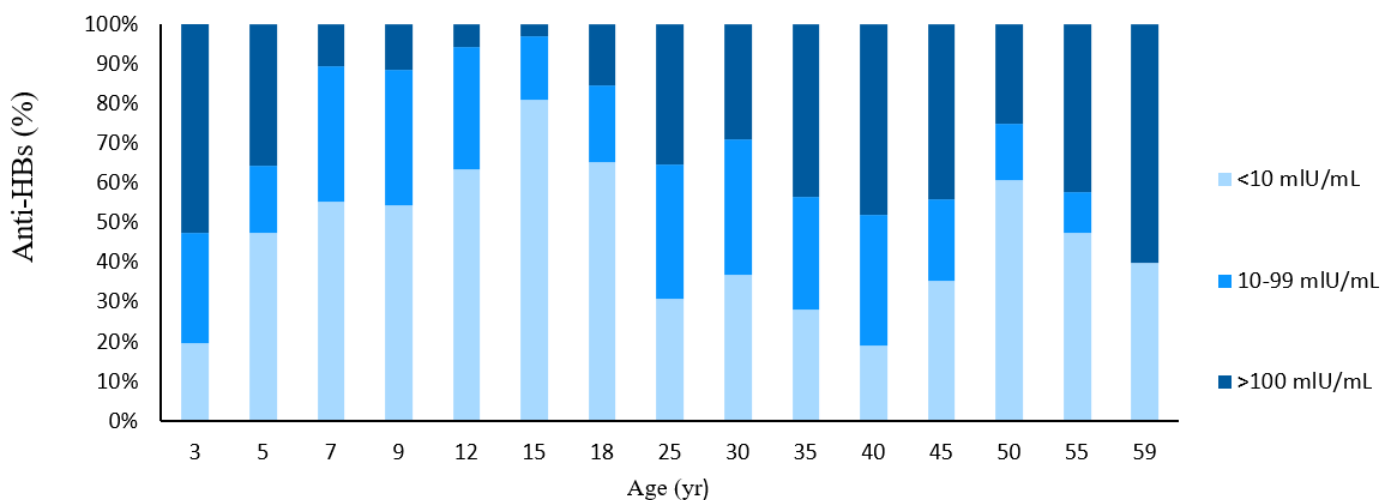
➤ B 型肝炎表面抗體 (Anti-HBs) 陽性率

為了瞭解受試者血清中 B 型肝炎表面抗體(anti-HBs)陽性率的現狀與變化，我們也對其 B 型肝炎表面抗體效價作進一步分析。在本研究案，B 型肝炎表面抗體效價若 <10 mIU/mL，判定為 B 型肝炎表面抗體為陰性。

我們發現 Anti-HBs 陽性率隨著年紀增長，而逐漸下降。在 HBsAg(-)且 anti-HBc(-)的個案，B 型肝炎表面抗體陽性率，在 3，5，7，9，12，15，18 歲族群分別為 80.3% (49/61), 52.4% (22/42), 44.7% (76/170), 45.6% (52/114), 36.4% (32/88), 18.9% (18/95), 34.6% (36/104)(圖五)。

若將 B 型肝炎表面抗體效價，區分為 <10 mIU/mL，10-99 mIU/mL， >100 mIU/mL，依照不同年紀進一步分析，會發現高 B 型肝炎表面抗體效價(>100 mIU/mL)的受試者，隨著 3，5，7，9，12，15 歲的年紀演進，在每一個年齡族群中的比例逐漸下降，在 15 歲的受試者族群，只有 3.1% 的比例其 B 型肝炎表面抗體 >100 mIU/mL。此發現印證，B 型肝炎疫苗施打所產生的表面抗體效價在青少年族群顯著降低。

反之，由圖五可以看出，在疫苗接種世代中，18 歲、25 歲、30 歲、35 歲、與 40 歲的 B 型肝炎表面抗體陽性率又逐漸上升。推測或許與這些族群曾自費補接種追加 B 型肝炎疫苗相關。



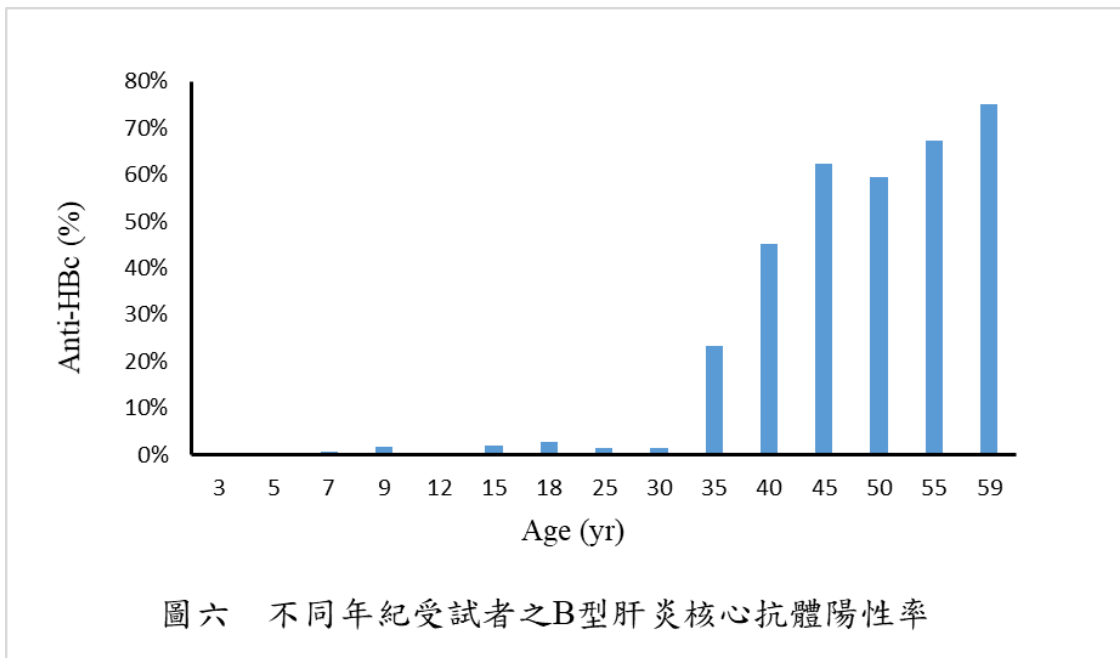
圖五 不同年紀受試者之B型肝炎表面抗體效價分析

➤ B 型肝炎核心抗體 (Anti-HBc) 陽性率

若 B 型肝炎核心抗體 (Anti-HBc) 呈現陽性，表示現在、或過去曾受到 B 型肝炎病毒感染。為了解國人 B 型肝炎病毒自然感染(natural infection)的比率，我們對於 B 型肝炎核心抗體作進一步分析。

我們發現 Anti-HBc 陽性率隨著年紀增長，而逐漸上升。B 型肝炎核心抗體陽性率，在 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18, 25, 與 30 歲族群分別為 0%, 0%, 0.85%, 1.72%, 0%, 2.06%, 2.80%, 1.45%, 與 1.32% (圖六)。在 30 歲以前的受試者族群，顯現出極低的 Anti-HBc 陽性率(圖六)。

但是在 35 歲以上，疫苗接種前世代，可發現 Anti-HBc 陽性率隨著年紀增加而逐步上升；在 35, 40, 45, 50, 55, 與 59 歲族群分別為 23.19%, 45.26%, 62.22%, 59.42%, 67.24%, 75%，這項統計反映出未接受疫苗施打注射的高年齡族群，B 型肝炎病毒自然感染比例隨年紀增加而上升。



➤ B 型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 接種，對於 B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)陽性率的影響

台灣自西元 1984-1986 年開始，除了逐步全面實施新生兒接種 B 型肝炎疫苗以外，也給予高傳染性 B 型肝炎帶原母親(母親 HBsAg(+)/ HBeAg(+))之新生兒，於出生後 24 小時以內公費接種一劑 0.5 mL (100 IU) B 型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)。並且於 2019 年 7 月 1 日起，將國內公費 HBIG 實施對象，擴及為 2019 年 7 月 1 日以後出生，母親為 B 型肝炎表面抗原陽性 (不論 HBeAg 陽性或陰性)之新生兒。

我國的全國性預防接種資訊管理系統(NIIS)於西元 2003 年建立，建檔的接種資料雖有回溯，因資訊化推動時程及醫療院所上傳資料的落差，故並非所有個案都能查詢到完整資料。考慮民國 85 年(西元 1996 年)後出生可查詢到的民眾接種資料比例較高、較完整，因此我們在本研究中，進行西元 1996 年至 2019 年 7 月 1 日以前出生收案對象之次族群分析，配合 NIIS 提供記載資料，探索出生接受注射 HBIG 與否，是否影響 HBsAg 陽性率。

西元 1996 年至 2019 年 7 月 1 日，出生後未登錄記載接受 HBIG 注射的個案有 2003 人，其中有 7 位測得 HBsAg 陽性；出生登錄記載立即接受 HBIG 接種的個案有 141 人，其中有 4 位測得 HBsAg 陽性。兩組的 HBsAg 陽性率有明顯差異(0.35% vs. 2.83%, $P=0.004$, Fisher's exact test)，反為接受 HBIG 接種的族群在後續驗出 HBsAg 陽性率的比例高。

此研究結果反映出，HBIG 接種並不能降低 HBsAg 陽性率，推測原因為在 2019 年 7 月 1 日接受 HBIG 注射之新生兒，皆有高傳播力之 B 型肝炎帶原母親(HBsAg(+)/ HBeAg(+))，而母親於生產時的高病毒量或許是造成母子垂直感染，最顯著之風險因子；且 HBIG 注射並未對避免 B 型肝炎感染帶來更多助益。

需要注意的是，以上被歸類在出生“未接受”HBIG 注射的族群，可能有部分在出生時有接受“自費”HBIG 接種，但 NIIS 無法取得自費接種紀錄。

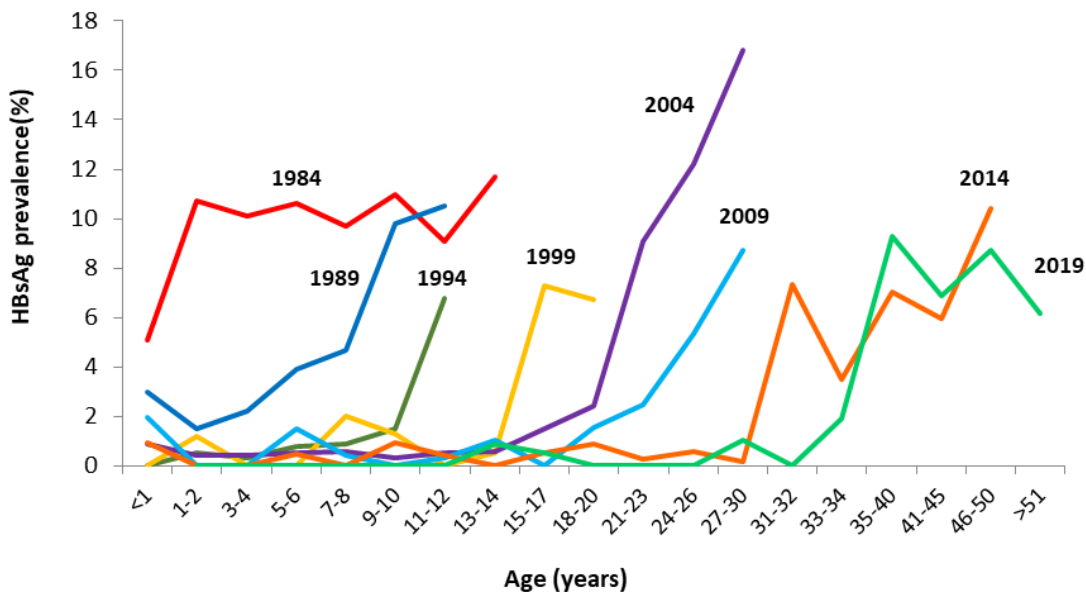
2. 2019 年北部地區收案，與過去連續性研究的比較分析

過去，本研究團隊在 1984(HBV 疫苗全面施打前)，1989,1994,1999,2004, 2009, 2014 年，共七次每 5 年皆在北部地區大規模收案，分析統計 B 型肝炎盛行率。延續過去的研究，我們利用 2019 年於北部地區收集的個案進行分析，收案年齡未滿 35 歲視為疫苗接種世代、35 歲以上視為無疫苗接種世代。

在 2019 年，北部地區共收案 1611 人，其中男性 750 人，女性 861 人。在未滿 35 歲的族群，HBsAg(+)

與 anti-HBc(+) 的盛行率，各有 0.4% (1042 人的 4 人) 以及 2.2% (1042 人的 23 人)；兩者各別都比 35 歲以上的族群，HBsAg(+) 以及 anti-HBc(+) 的盛行率高 (HBsAg: 7.7%, 569 人中有 44 人; anti-HBc: 50.8%, 569 人中有 289 人)，P 值皆為 < .0001。

另外，若與過去的七次、每五年大規模的研究一起綜合比較分析，會發現全面施打 B 型肝炎疫苗之後出生的群體，HBsAg 的盛行率遠比 B 型肝炎疫苗之前出生的群體來的低 (圖七)。



圖七 於 1984, 1989, 1994, 1999, 2004, 2009, 2014, 2019 年進行特定年齡 HBsAg 的盛行率 (age-specific HBsAg seropositive rates)

C 型肝炎：

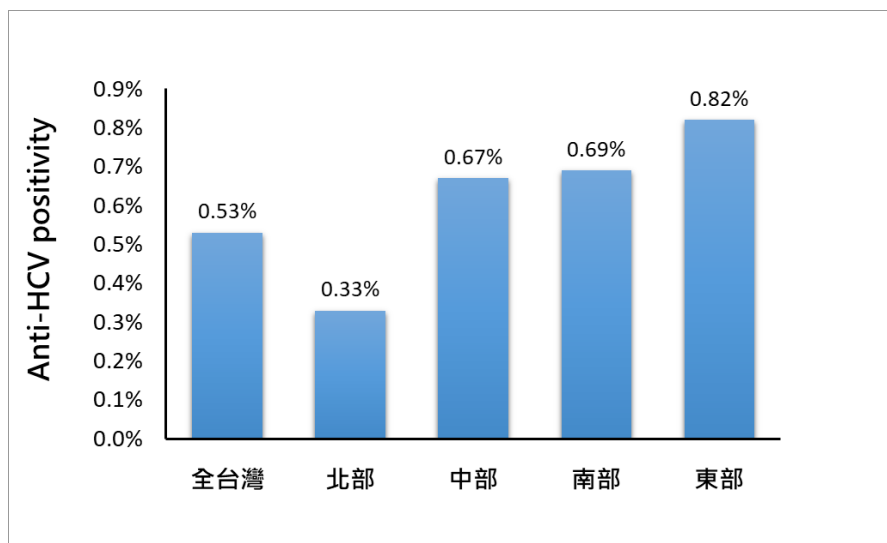
根據衛生福利部疾病管制局流行病學資料顯示，在臺灣，一般成人 C 型肝炎抗體陽性率估計約為 4-5%，C 型肝炎感染者約 40-70 萬人，過去調查顯示臺灣 C 型肝炎盛行率有區域差異，C 型肝炎個案多集中在中南部沿海地區、部份原住民社區與宜蘭、花蓮、台東等地。本次收案全國 C 型肝炎感染的盛行率為 0.53% (有 4 人因檢體不足無法檢驗，其餘 4713 人中有 25 人 Anti-HCV(+)) (圖八)。

進一步分析，在北部地區 2132 人中，4 人因檢體不足無法檢驗，實際篩檢人數為 2128 人，C 型肝炎抗體呈現陽性共 7 人，C 型肝炎感染的盛行率為 0.33%，其中，年齡介於 15-44 歲，男性 3 人、女性 4 人。

在中部地區 1345 人中，實際篩檢人數為 1345 人，C 型肝炎抗體呈現陽性共 9 人，C 型肝炎感染的盛行率為 0.67%，其中，年齡介於 35-59 歲，男性 5 人、女性 4 人。

在南部地區 875 人中，實際篩檢人數為 875 人，C 型肝炎抗體呈現陽性共 6 人，C 型肝炎感染的盛行率為 0.69%，其中，年齡介於 14-56 歲，男性 3 人、女性 3 人。

在東部地區 365 人中，實際篩檢人數為 365 人，C 型肝炎抗體呈現陽性共 3 人，C 型肝炎感染的盛行率為 0.82%，其中，年齡介於 37-57 歲，男性 2 人、女性 1 人。



圖八 國人 C 型肝炎感染陽性率

討論

經研究資料分析，我們發現台灣東部地區和非東部地區的 Anti-HAV 陽性率分佈模式不同。除了 <2 歲和 56 歲-59 歲的族群其 Anti-HAV 盛行率較高以外，台灣東部地區 3-5 歲、6-10 歲、11-15 歲和 16-20 歲的 Anti-HAV 盛行率也相對於非東部地區的相同年齡族別較高(圖 2)。非東部地區的 Anti-HAV 盛行率分布曲線則近似於全台灣之分布曲線(圖 1 與圖 3)。推斷應該是因為 1995 年(民國 84 年)起，陸續針對涉及 30 個山地鄉及 9 個鄰近山地鄉的平地地區(分佈地區以台灣東部地區為主要)等高風險地區之學幼童實施 A 型肝炎疫苗接種計畫，因此東部地區 3-20 歲的族群推測已受惠於 A 型肝炎疫苗的保護，體內有 Anti-HAV 抗體。但因為 Anti-HAV(+), 無法確認為自然感染、或 A 型肝炎疫苗施打後所產生的保護力(兩者皆會是陽性)，因此僅能輔助疫苗接種史進一步推估。

我國於 1984 年開始，逐步到 1986 年全面推廣新生兒接種 B 型肝炎疫苗，B 型肝炎盛行率從原本的接近 10% 降至疫苗接種世代僅有 0.64%，充分證明 B 型肝炎疫苗是有效減低 B 型肝炎感染的方式。另外，給予 B 型肝炎免疫球蛋白，並未對於再次減低 B 型肝炎感染有所幫助。

分析疫苗接種世代的 B 型肝炎感染者，他們的母親皆為 B 型肝炎帶原者，因此母子垂直感染(mother-to-infant transmission)為疫苗失敗(vaccine failure)的主因。推斷跟母親懷孕時病毒量高，並且懷孕階段母親未接受抗病毒藥物有關。自 2018 年開始，全民健保給付 B 型肝炎帶原的高風險懷孕女性(HBsAg(+)/HBeAg(+), 合併高病毒量)在第二孕程接受安全的抗病毒藥物，在藥物使用之下，許多報導皆證明可有效減低胎兒受母親感染的風險。期待未來在台灣 B 型肝炎疫苗高覆蓋率、懷孕母親大規模篩檢、並且合併在懷孕階段給予高風險帶原母親抗病毒藥物的使用下，盡力將 B 型肝炎自台灣根除。

另外，疫苗接種世代中，未感染者(HBsAg(-), anti-HBc(-)) 體內的 B 型肝炎表面抗體(Anti-HBs)陽性率，隨著年紀增加而逐漸減少，在約 15 歲時左右降至最低(18.9%)。並且，Anti-HBs 抗體效價亦有逐漸衰退的情形。但是慢性 B 型肝炎帶原者的比例並未隨之增加，推測 B 型肝炎疫苗接種仍然提供受試者長期的免疫保護力。另外，B 型肝炎表面抗體陽性率由 18 歲至 25 歲又逐步上升，推測有部分受試者曾於此時期自費補追加接種 B 型肝炎所致。

針對 Anti-HCV 陽性的受試者，我們無法藉由剩餘血清檢體分析 HCV RNA (C 型肝炎病毒核酸)，無法知道受試者目前正處於感染期或恢復期，所寄發之報告上備註:建議肝膽腸胃科、內科門診進一步追蹤。而研究人員也隨機抽樣電訪五位 Anti-HCV(+)的受試者，試圖追蹤了解進一步資訊。

綜合訪談資訊得知，這五位受試者，有三位受試者為參加本次篩檢後，才得知 C 型肝炎病毒抗體呈現陽性，分別為：53 歲女性、15 歲男性、16 歲女性，目前都已至醫療院所接受檢查追蹤；另兩位受試者分別在高中時期、及公司員工健檢時就已知曉 C 型肝炎感染，分別為：57 歲男性、37 歲女性，都曾接受干擾素治療並定期追蹤返診。現今雖然尚未有 C 型肝炎疫苗供民眾施打，所幸台灣於 2017 年 1 月起，將 C 型肝炎口服新藥納入健保給付，讓民眾有望治癒慢性 C 型肝炎，此一善舉對肝炎防治有莫大幫助。

結論與建議

1. 全國收案人數：北部總收案數為 2132 人、中部總收案數 1345 人、南部總收案數 875 人、東部總收案數 365 人，已全部完成送檢分析。
2. 1-4 歲嬰幼兒、及學齡前孩童收案狀況本不易，多數家長對孩童接受侵入性抽血有較多的疑慮和擔心，加上逢新型冠狀病毒高峰期間，前往醫院接受預防注射孩童人數更大幅減少，此年齡層仍為本計畫收案之困難對象。
3. 本研究建立國人 1 至 59 歲年齡層之重要疫苗可預防疾病抗體盛行率資料，以為幼兒與成人接種建議之參考依據，並據以及時訂定合於我國的預防接種政策，發揮疫苗接種與疾病防治的最大成效。
4. 本計畫執行內容含收案對象相關資料收集與剩餘檢體回送疾管署保存相關作業，逕與相關承辦人員聯繫洽定。

計畫重要研究成果及具體建議

1. B 型肝炎疫苗全面施打，有效保護國人免於 B 型肝炎感染風險。但疫苗接種世代仍有零星案例出現，這些個案皆為母子垂直感染所致，未來若要根除 B 型肝炎感染，除繼續推廣疫苗廣泛施打以外，也須仰賴高風險帶原母親在懷孕孕程使用抗病毒藥物，以期降低傳染風險。
2. A 型肝炎疫苗自 2018 年 1 月 1 日起，全面給予 2017 年 1 月 1 日以後出生的嬰幼兒接種 A 型肝炎疫苗。目前本計畫，已發現 2 歲以下族群，Anti-HAV 陽性率升高，預期未來台灣也將獲得 A 型肝炎疫苗的保護力。
3. C 型肝炎目前無疫苗可以預防感染，但有有效的藥物可以根治，藉由本計畫找出 C 型肝炎帶原者，可以鼓勵病患積極就醫追蹤，有機會接受抗病毒藥物治療而獲根治。

參考文獻

1. Chen DS, Hsu NHM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987;257:2597-2603.
2. Ni YH, Chang MH, Jan CF, et al. Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1324-30.
3. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.
4. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: A study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986;18:301-307.
5. Tsen YJ, Chang MH, Hsu HY, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1989: Five years after a mass hepatitis B vaccination program. *J Med Virol* 1991;34:96-99.
6. Chen HL, Chang MH, Ni YH, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children. *JAMA* 1996;276:906-908.
7. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796-800.
8. Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: Impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287-1293.
9. Ni YH, Chang MH, Wu JF, et al. Minimization of hepatitis B infection by a 25-year universal vaccination program. *J Hepatol* 2012; 57:730-735.
10. Chung SD, Keller JJ, Liang YC, Lin HC. Association between viral hepatitis and erectile dysfunction: a population-based casecontrolanalysis. *J Sex Med* 2012;9:1295-1302
11. Lee M-H, Yang H-I, Jen C-L, et al. Community and personal risk factors for hepatitis C virus infection: a survey of 23 820 residents in Taiwan in 1991–1992. *Gut* 2011;60:688-94.
12. Bennett H, Waser N, Johnston K, Kao JH, Lim YS, Duan ZP, Lee YJ, Wei L, Chen CJ, Sievert W, Yuan Y, Li H. A review of the burden of hepatitis C virus infection in China, Japan, South Korea and Taiwan. *Hepatol Int* 2015;9:378-90.
13. Pugh RN, Omar RI, Hossain MM. Varicella infection and pneumonia among adults. *Int J Infect Dis* 1998;2(4):205-10.
14. Evans A. *Viral infections in humans. Epidemiology and control.* 3rd ed. New York and London:

Plenum. 1989.

15. Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E. Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect* 1995;115(1):139-56.
16. Christenson B, Bottiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 1994;12(1):41-5.
17. Lu CY, Chiang BL, Chi WK, et al. Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology* 2004;40:1415-20.
18. Halloran ME, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev* 1999;21:73-88.
19. Wu YC, Huang YS, Chien LJ, et al. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:78-84.
20. Yang SE, Pan MJ, Tseng HF, Liao MY. The efficacy of mouse-brain inactivated Nakayama strain Japanese encephalitis vaccine--results from 30 years experience in Taiwan. *Vaccine* 2006;24:2669-73.
21. Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Taiwan. *J Med Virol.* 1985;17(4):297-301.
22. Tzen KT, Chang MH, Tsen YJ, Lee CY, Chen DS. Hepatitis A virus infection in Taipei City in 1989. *J Formos Med Assoc.* 1991 ;90(2):138-40.
23. Lee WT, Chang MH, Lee CY, Chen DS, Safary A, Andre FE. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in healthy children: two years' follow-up. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1995 ;36(5):331-5.
24. Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safary A, Lee CY. Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children: results after 5 years. *Vaccine.* 1998 ;16(2-3):232-5.
25. Tseng HY, Lu CY, Lee CY, Yeh CC, Lin SC, Shih WY, Wu SY, Chang MH, Huang LM. Hepatitis A virus infection in Taipei in 1999. *J Formos Med Assoc.* 2001;100(9):604-7.
26. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control.* 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1991.
27. Chen CY, Hsu HY, Liu CC, Chang MH, Ni YH*. Stable seroepidemiology of hepatitis B after universal immunization in Taiwan - A 3-year study of national surveillance of primary school students. *Vaccine* 2010; 28:5605-8.
28. Chang MH, Chen TH, Hsu HM, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal

- vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11:7953–7957.
29. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
 30. Chen HL, Lee CN, Chang CH, and Taiwan Study Group for the Prevention of Mother-to-Infant Transmission of HBV (PreMIT study). Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62:375-86.
 31. Wen WH, Huang CW, Chie WC, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016; 64:1451-61.
 32. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59: 24-30.

圖表

表一 各年齡層之收案場所

年齡層	收案場合
1~6 歲	醫療院所、幼稚園或托嬰中心
6-12 歲	醫療院所、小學
12-15 歲	醫療院所、國中
15-22 歲	醫療院所、高中、大專院校
22-59 歲	醫療院所、公司行號、社區衛生單位

表二 各合作醫院收案完成率

分區	本計畫預計收案人數	已收案人數	收案完成率
北區	2160	2132	98.7%
中區	850	1345	158.2%
南區	850	875	102.9%
東區	340	365	107.4%
總計	4200	4717	112.3%

表三 各年齡層收案狀況

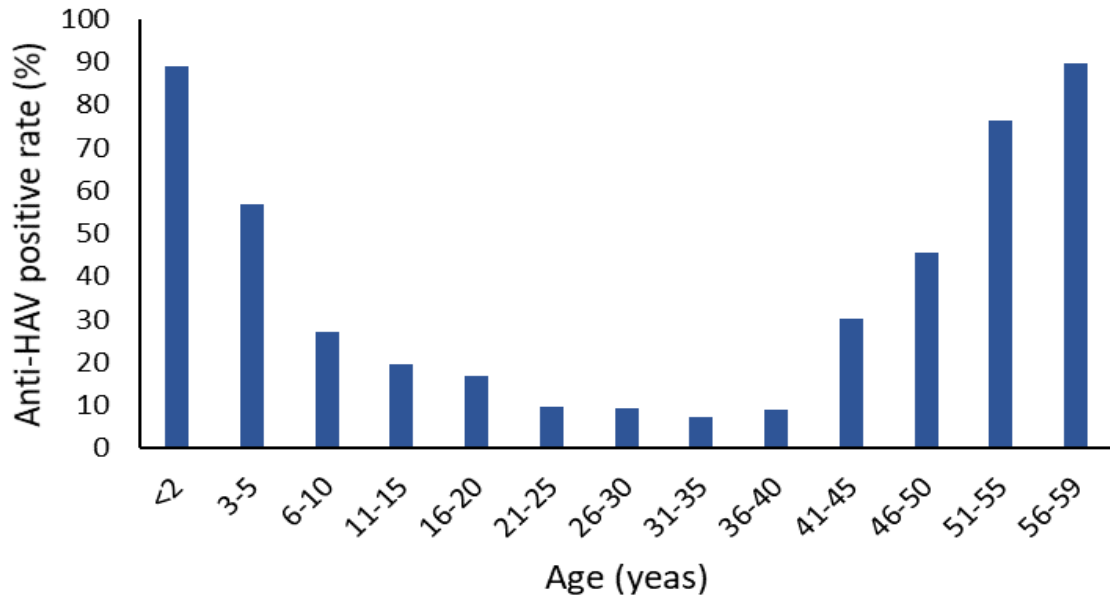
各年齡層組距	應收人數	實收人數	完成率
1-4 歲	350	243	69.4%
5-9 歲	350	584	166.9%
10-14 歲	350	579	165.4%
15-19 歲	350	462	132.0%
20-24 歲	350	342	97.1%
25-29 歲	350	363	103.7%
30-34 歲	350	385	110.0%
35-39 歲	350	419	119.7%

40-44 歲	350	395	112.9%
45-49 歲	350	357	102.0%
50-54 歲	350	311	88.9%
55-59 歲	350	277	79.1%

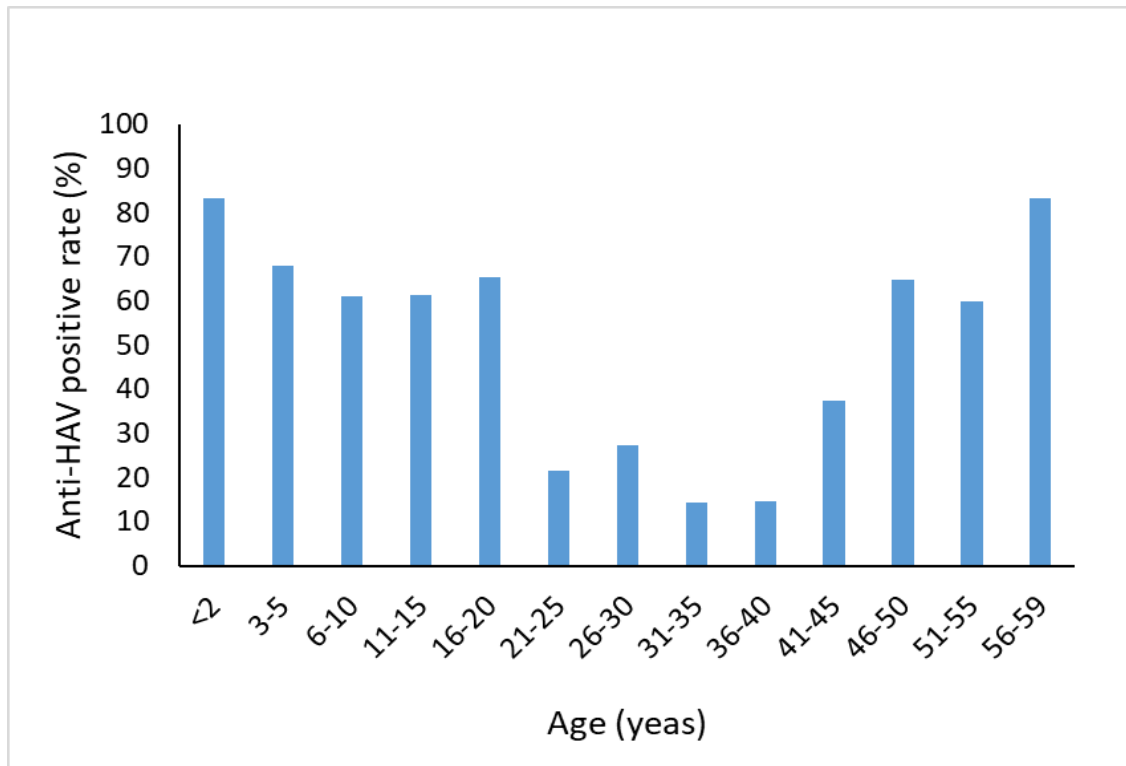
表四 依照出生年份與居住地 Anti-HAV 盛行率之比較

	Anti-HAV positive n (%)	Anti-HAV negative n (%)	P value
Residence			
Eastern	175 (47.9)	190 (52.1)	<.0001
Non- Eastern	1216 (27.9)	3136 (72.1)	
North	556	1576	
Middle	431	914	
South	229	646	
Birth date (year)			
Before 1995 , n=2519			
Living in Eastern area	84 (39.6)	128 (60.4)	0.013
Living in non- Eastern area	723 (31.3)	1584 (68.7)	
1995 - 2016 n=2083			
Living in Eastern area	81 (57.4)	60 (42.6)	<.0001
Living in Non- Eastern area	399 (20.5)	1543 (79.5)	
2017- n=115			
Living in Eastern area	10 (83.3)	2 (16.7)	0.32
Living in Non- Eastern area	94 (91.3)	9 (8.7)	

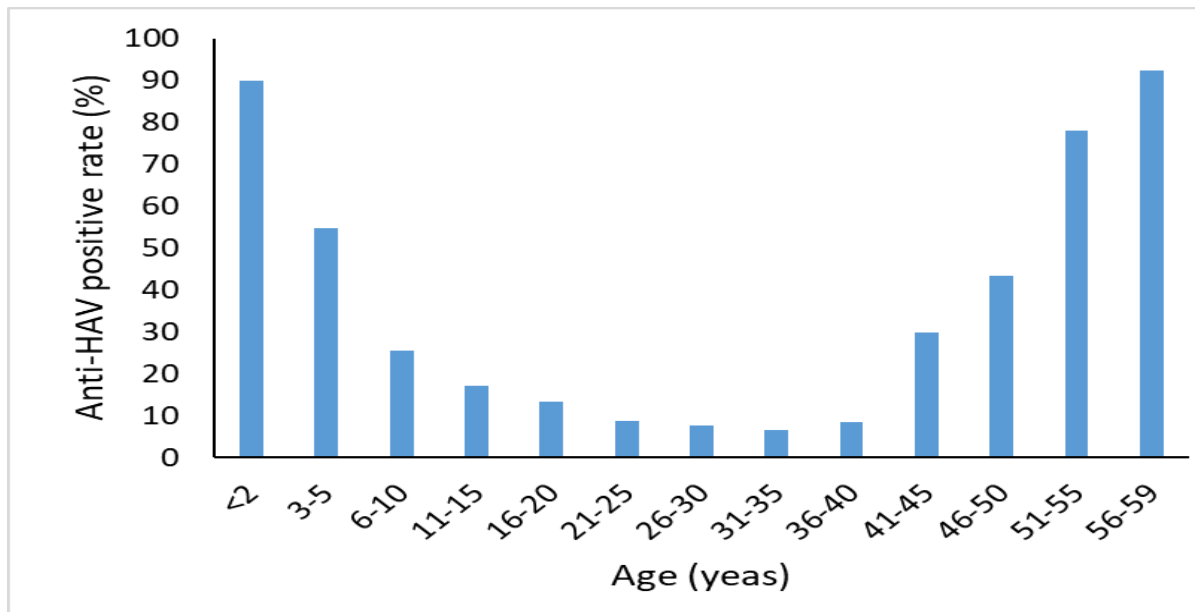
圖一 台灣 Anti-HAV 盛行率



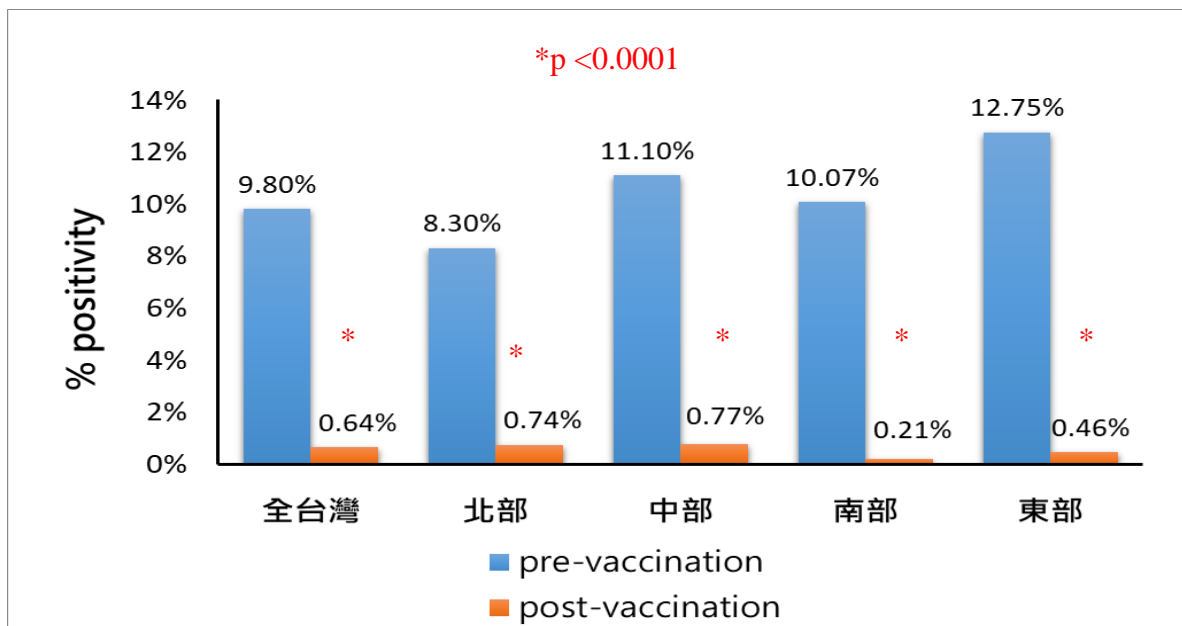
圖二 台灣東部地區 Anti-HAV 盛行率



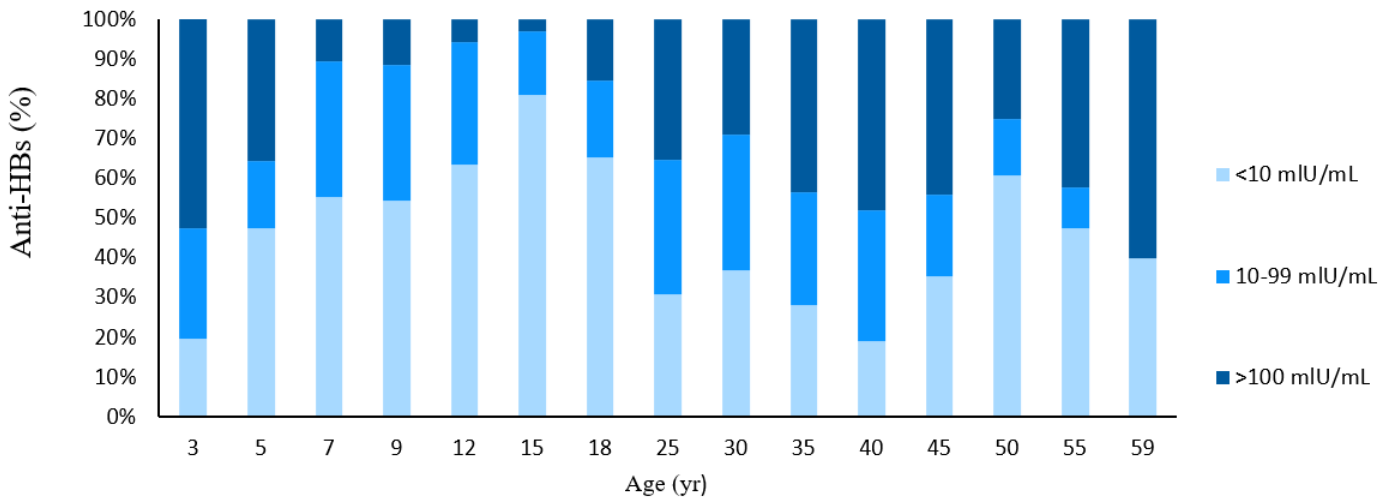
圖三 台灣非東部地區(含北、中、南部)Anti-HAV 盛行率



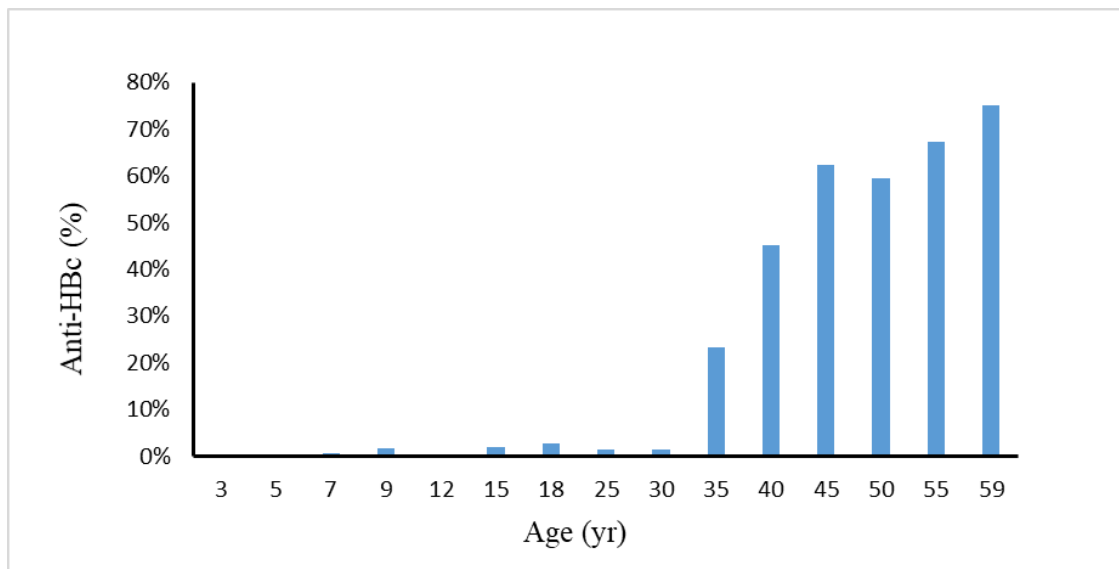
圖四 國人施打 B 型肝炎疫苗前後陽性率比較



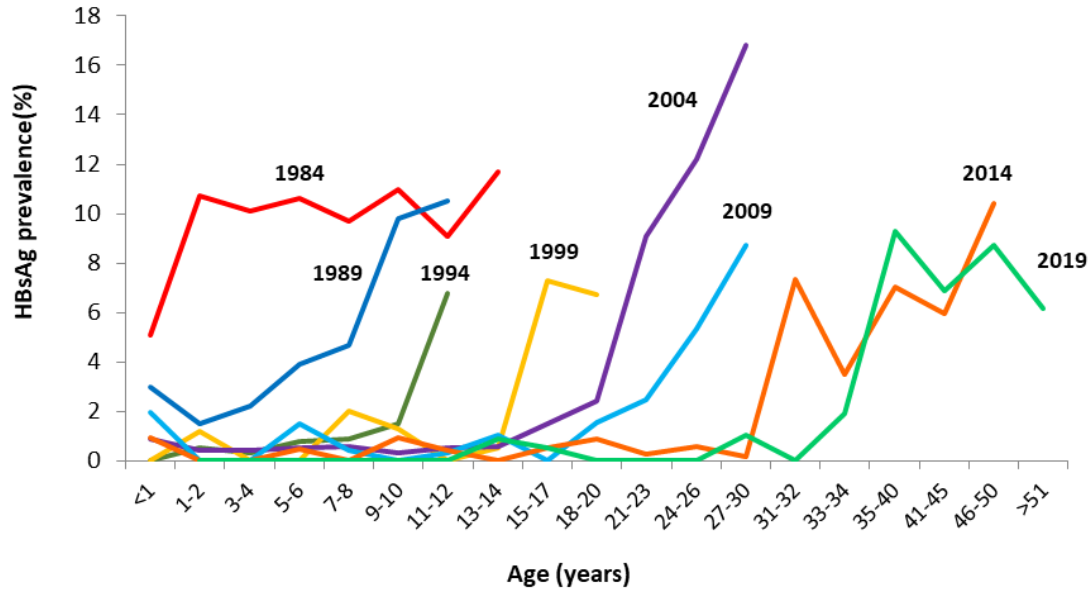
圖五 不同年紀受試者之 B 型肝炎表面抗體效價分析



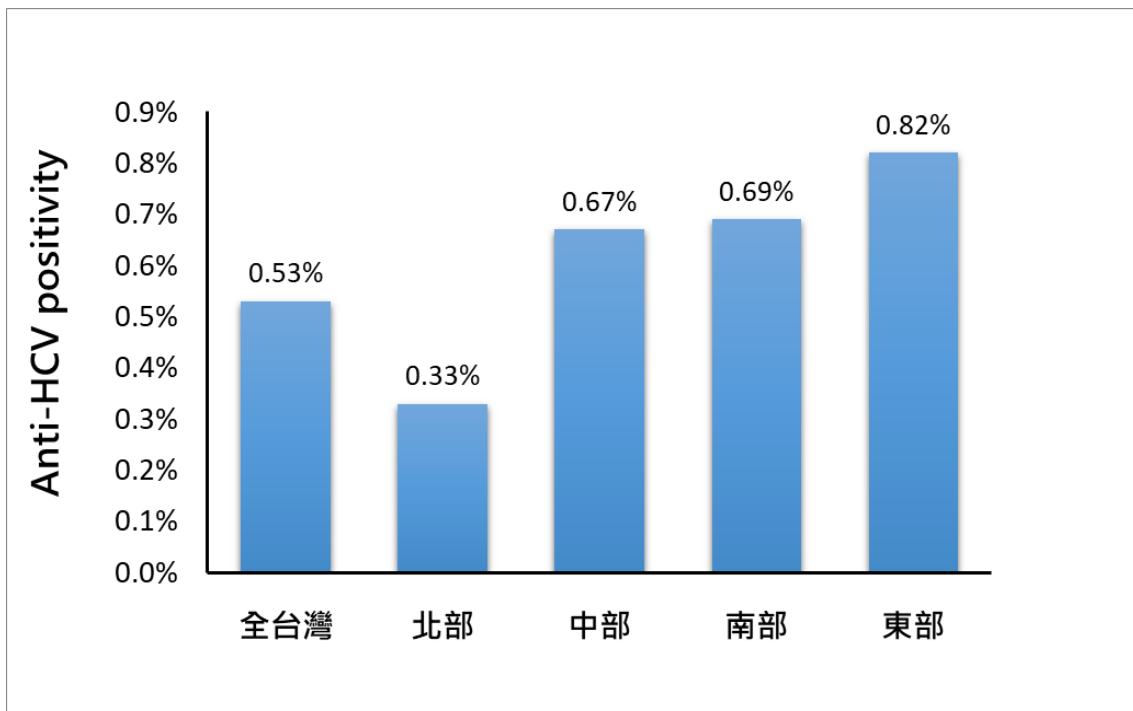
圖六 不同年紀受試者之 B 型肝炎核心抗體陽性率



圖七 HBsAg 的盛行率



圖八 國人 C 型肝炎感染陽性率



附錄：健康調查問卷-成人版/兒童版

疾病管制署委託臺大醫院「臺灣國民免疫力調查研究」計畫 健康問卷調查表

No. : _____

抽血日期：_____

親愛的受試者 您好：

請協助填寫以下 1~7 項問題，完成後交由研究人員。如問卷上有任何問題，歡迎您來電詢問 0905-925-661 請找張凱琪醫師，謝謝您的參與！

-
- 1、性別：男 女
 - 2、出生日期：西元_____年_____月_____日
 - 3、居住地：_____縣/市_____鄉/鎮/市/區
 - 4、您的出生地：_____
 - 父親出生地：_____ 母親出生地：_____
 - 5、您的 A 型肝炎疫苗接種紀錄：
我 曾經 不曾 不記得 打過 A 型肝炎疫苗
共打過 A 型肝炎疫苗劑數 1 劑 2 劑 不記得
第一次打疫苗的時間是西元_____年 不記得
最近一次打 A 型肝炎疫苗的時間為西元_____年_____月 不記得
 - 6、您的 B 型肝炎疫苗接種紀錄：
我 曾經 不曾 不記得 打過 B 型肝炎疫苗
共打過 B 型肝炎疫苗劑數 1 劑 2 劑 3 劑 不記得
第一次打疫苗的時間是西元_____年 不記得
最近一次打 B 型肝炎疫苗的時間為西元_____年_____月 不記得
 - 7、您於出生後 24 小時內，施打過免疫球蛋白？
有 無 不知道
 - 8、家中是否有 B 型肝炎病毒帶原者？ 無 有(請勾選出帶原者) 不知道
※如果有帶原者，請問是誰？
父親 母親 兄弟姐妹 祖父母 其它_____

疾之病之管之制之署之委之託之臺之臺之大之醫-院之
 「臺之灣之國之民之免之疫-力之調-查-研-究-計-畫-」 計-畫-書
 健-康-問-卷-調-查-表- (兒-童-版-)

No. : _____

抽-查-日-期: _____

親-愛-的-同-學-、 家-長-： 您-好-：

請-家-長-協-助-填-寫-以-下- 1-8 項-問-題-， 如-問-卷-上-有-任-何-問-題-， 歡-迎-來-電-詢-問- 0905-925-661 請-找-我-張-凱-琪-醫-師-， 謝-謝-您-的-參-與-！

- 1、 性-別-： 男- 女-
- 2、 出-生-日-期-： 西-元- _____ 年- _____ 月- _____ 日-
- 3、 居-住-地-： _____ 縣- / 市- _____ 鄉- / 鎮- / 市- / 區-
- 4、 小-朋-友-出-生-地-： _____
- 5、 父-親-出-生-地-： _____
- 6、 母-親-出-生-地-： _____
- 7、 學-校-名-稱-與-班-級- (目-前-未-在-學-者-不-需-填-寫-)
 - 無-在-學-
 - 在-學-中-： 學-校- _____ 系-所- _____ 班-級-： _____ 年- _____ 班-
- 8、 小-朋-友-是-否-打-過-A 型-肝-炎-疫-苗-記-錄-：
 - (1) 曾-經- 不-曾- 不-記-得-
 - (2) 共-打-過-幾-劑- 1 劑- 2 劑- 不-記-得-
 - (3) 第-一-次-打-A 型-肝-炎-疫-苗-的-時-間-是-西-元- _____ 年- 不-記-得-
 - (4) 最-近-一-次-打-A 型-肝-炎-疫-苗-的-時-間-為-西-元- _____ 年- _____ 月- 不-記-得-
- 9、 小-朋-友-是-否-打-過-B 型-肝-炎-疫-苗-記-錄-：
 - (1) 曾-經- 不-曾- 不-記-得-
 - (2) 共-打-過-幾-劑- 1 劑- 2 劑- 3 劑- 不-記-得-
 - (3) 有-打-過-六-合-一-疫-苗- 1 劑- 2 劑- 3 劑- 4 劑- 不-記-得-
 - (4) 第-一-次-打-B 型-肝-炎-疫-苗-的-時-間-是-西-元- _____ 年- 不-記-得-
 - (5) 最-近-一-次-打-B 型-肝-炎-疫-苗-的-時-間-為-西-元- _____ 年- _____ 月- 不-記-得-
- 10、 小-朋-友-於-出-生-後- 24 小-時-內-， 施-打-過-免-疫-球-蛋-白-？
 - 有- 無- 不-知-道-
- 11、 小-朋-友-的-家-人-是-否-有-B 型-肝-炎-病-毒-帶-原-者-？
 - 無-
 - 有- (以-下-請-圈-選- 有-B 肝-炎-帶-原-者-的-家-人-)
 - 小-朋-友-的-父-親-、 母-親-、 兄-弟-姐-妹-、 祖-父-母-、 其-它-
 - 不-知-道-